Aus dem Pharmakologischen Institut
der Universität Bern
(Direktor: Prof. Dr. W. Wilbrandt)

---

Titel:

# Eine Methode zur isometrischen Registrierung der Darmmotilität in vitro

INAUGURAL - DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Medizinischen Fakultät

der Universität Bern

vorgelegt von

Rudolph Gerald Suskind

von New York, U. S. A.

Gekürzte, von der Medizinischen Fakultät genehmigte Fassung.
Mikrofilmkopien der ungekürzten Dissertation sind in der Stadt- und Hochschulbibliothek Bern erhältlich

Heindl Printing Co. Washington, D. C.
1956

Von der Medizinischen Fakultät auf Antrag des Herrn Prof. Dr. W. Wilbrandt zum Druck als Dissertation genehmigt.

Bern, den 4 März 1955

Der Dekan der Medizinischen Facultät:

Prof. Dr. Walthard

Zusammenfassung:

Es bestehen erhebliche methodische Schwierigkeiten Darmbewegungen unter annähernd physiologischen Bedingungen messend zu registrieren, und Gesetzmässigkeiten ihrer Bewegungsformen von Kunstprodukten einer bestimmten verwendeten Methodik zu unterscheiden. Der Darm ist in dieser Hinsicht ein "biologisches Objekt" par excellence und Vergleiche von Ergebnissen verschiedener Autoren sind durch Mannigfaltigkeiten der verwendeten Methodik schwierig, ein Umstand der leicht zu Begriffsverwirrungen führt. Die z.B. von Cannon am Röntgenschirm durch direkte Beobachtung des Darminhaltes gewonnenen Klassifikationen der Darmbewegungen lassen sich nur unter Vorbehalt auf Registrierungen Darmmotorik anwenden. Besonders eine Registrierung der peristaltischen Tätigkeit des Darmes unter annähernd physiologischen Bedingungen und ohne experimentelle Einführung unphysiologischer, in der Methodik begründete Reize ist bisher nur unbefriedigend erreicht werden.

Cannon (6) teilt die Darmbewegungen in 1. rhythmische Segmentation, 2. Pendelbewegung und 3, Peristaltik letztere in Form (a) einer langsamen Fortgewegung über kürzere Darmabschnitte und (b) in Form einer schnellen entleerenden Welle über grössere Darmabschnitte. Zur näheren Analyse sind verschiedene Registriermethoden in vivo und in vitro entwickelt worden, die sich sehr schematisch in (a) isotonische Längenregistrierungen (b) isobarische Volumregistrierung (c) und isometrische Druckregistrierung gliedern lassen.

Die Längenregistrierung, z.B. von Magnus (8) erlaubt keine Unterscheidung der spezifischen Bewegungsformen des Darms; sogenannte

rhythmische Kontraktionen lassen sich weder von "Tonusschwankungen" noch von der Peristaltik durch Registrierungen unterscheiden.

Die annähernd isobarische Ballonmethode ist in verschiedenen Abwandlungen (12-16) die am häufigsten verwendete Registriermethode in vivo. Die Analyse und der Vergleich der so registrierten Kurven ist nur möglich wenn verschiedene Untersucher mit Ballons der gleichen Länge und Grösse arbeiten (14), Krueger (16) hat durch röntgenologische Vergleichsuntersuchungen zeigen können dass Peristaltik sich nicht immer mit Sicherheit von Tonusschwankungen in den Registrierungen unterscheiden lassen, auch werden durch Variationen des Füllungsdruckes und Volumens leicht künstlich rhythmische Kontraktionen erzeugt. (14)

Die Gesetzmässigkeiten der Peristaltik sind in vitro erstmalig von Trendelenburg (15) eingehend untersucht worden, in dem er einen dosierbaren peristaltischen Füllungsreiz durch Heben oder Senken einer Tyrodegefüllten Marriottflasche setzte die mit einem Volumschreiber verbunden wurde. Er löste so eine rhythmische Peristaltik aus die der Darm aber wegen rascher Ermüdung nur wenige Minuten ohne Pause durchführen kann. Er zeigte dass neben der Höhe des initialen Füllungsdruckes die Raschheit der Füllung von massgebender Bedeutung ist. Baur (21) der einen Rückfluss in den Darm durch eine Überflussvorrichtung teilweise verhinderte, konnte unter diesen Bedingungen den Darm jedoch über längere Zeit schreiben lassen.

Straub (22) entwickelte eine Methode in vivo in dem er ein Darmstück unmittelbar mit einem Wassermanometer verband dessen Niveau

mit einer zwischen geschaltenten Spritze reguliert werden konnte. Bei einem Füllungsdruck von 4-8 cm beobachtete er eine gruppenweise gebündelt auftretende Peristaltikserie die bis zur Ermüdung anhält und durch eine "diastolische" Füllung und Erweiterung eingeleitet wird. (Weder in der Methode von Trendelenburg oder von Straub wird die Volumverschiebung die der Darm durch den Rückfluss des peristaltisch entleerten Darminhalts, verursacht als erneuter peristaltischer Reiz erwogen.)

Keinen der experimentellen Methoden ist es gelungen eine Peristaltik in einer physiologisch am lebenden Tier anzutreffenden Folge zu registrieren. Trendelenburg und Straub registrierten eine rhythmische Peristaltik die bis zur Ermüdung der Darmstückes fortgesetzt wird. Eine solche rasche Frequenzfolge wird aber am lebenden Tier nur ganz selten, vielleicht in ileusartigen Zuständen beobachtet. Die Frequenz dieser Peristaltik hängt im wesentlichen von der Anderung des Füllungszustandes ab, doch ändert der Darm selber in den angeführten Methoden ständig den eigenen Füllungsdruck und das eigene Füllungsvolumen, da die durch eine Peristaltik ausgetriebene Wassermenge, statt wie physiologischerweise fortbewegt, immer wieder in den Darm zurückfliesst. Die Annahme einer ständigen Autostimulation des Darmes in den obigen Methoden liegt deshalb nahe.

In der vorliegenden Arbeit wurde versucht durch eine mit guter Annäherung isometrische Druckregistrierung mit minimaler Volumverschiebung einen solchen Rückfluss zu verhindern um auf diese Weise eine artifizielle Peristaltikfrequenz zu vermeiden und so eine physiologisch und pharmakologisch brauchbare Methode der reinen Peristaltikregistrierung und

Druckmessung zu entwickeln, die über Frequenz und Füllungsreiz am isolierten Darm Aufschluss gibt.

Eine kurze Mitteilung von Bayo, Wilbrandt und Lauener (25) berichtet über eine ähnliche Anordnung am lebenden Tier. Die Methode ist ermöglicht worden durch die Verwendung von Wilbrandt (24) entwickelten Membrandruckverstärker in mechanischer Analogie zu der Elektronenverstärkerröhre welcher eine empfindliche Druckregistrierung bei 10 $mm^3$/100 mm Hg Volum gestattet. Die Anordnung ist inzwischen in einer anderen Veröffentlichung ausführlich dargestellt werden (24).

Anordnung:

Ein etwa 4 cm langes Meerschweinchendünndarmstück wird in körperwarmer Tyrodelösung auf eine gebogene Glaskanüle gebunden und diese mit einem starren, Flüssigkeit enthaltenden, Glasröhrensystem verbunden. Das Glasröhrensystem führt einerseits zu dem Druckverstärker und einer kymographischen Registriervorrichtung, kann aber auch durch einen geschliffenen Glashahn mit einer Bürette verbunden worden, die den Füllungsdruck des Darmes variieren kann (und gleichzeitig der Eichung dient). Zweierlei Registrierungen sind möglich; einmal eine isometrisch-isobarische, unter Anschluss der Bürette, ähnlich dem Straub und Trendelenburg' schen Prinzip. Diese erlaubt einen Rückfluss der durch den Darm ausgetriebenen Wassersäule. Anderseits ermöglicht die Methode eine streng isometrische Registrierung mit minimaler Volumverschiebung durch Bedienung eines

Glashahnes. Bei der isometrisch-isobarischen Registrierung unter Anschluss der Bürette kann bei einem initialen Füllungsdruck von 4 bis 8 cm Wasser regelmässig eine rhythmische Peristaltik in Abstand von etwa 10 Sekunden ausgelöst werden. Die so registrierten Drucksanstiege schwanken zwischen 5 und 10 cm Wasser und zeigen am Anfang einen treppenförmigen Anstieg. Das Füllungsniveau der Bürette steigt auf Höhe der Kontraktion um 0,1 bis 0,2 cm, welche der ausgetriebenen Wassermenge entspricht. Es setzt dann die "diastolische" Füllung des Darmes ein die eine erneute Peristaltik einleitet und einen weiteren Zyklus von peristaltischen Wellen bis zur Ermüdung in einigen Minuten auslöst. Verhindert man diesen Rückfluss durch Schliessung des Glashahnes und registriert so streng isometrisch, so wird diese "Autostimulations-peristaltik" unterbunden. Der Darm registriert dann oft überhaupt nicht; aber bei empfindlichen Präparaten liessen sich peristaltische Wellen in einer viel niederen Frequenz (eine Welle in 2 bis 3 Minuten) auslösen. Dieses ist auch von Bayo (25) am lebenden Tier beobachtet worden und entspricht, wie uns scheint, einem natürlichen Rhythmus des Darmes, welcher bisher nicht registriert wurde und der unter den gegebenen Bedingungen offenbar unabhängig von weiteren nervösen und humoralen Verbindungen ist.

Die künstliche Rückflussperistaltik ist in der Frequenz und Amplitude durch Erhöhung des Füllungsdruckes von 8 cm auf 12 cm Wasser zu steigern. Auch liess sich eine Frequenzsteigerung durch Verkleinerung der zu bewegenden Wassersäule beobachten.

Die Frequenz der isometrisch registrierten natürlichen Peristaltik konnten wir nur gelegentlich durch Druckerhöhung steigern. Bayo et al. (25) konnte eine Beziehung zwischen Druck und Frequenz aber am lebenden Tier nachweisen. Häufiger sahen wir bei Druckerhöhung drei bis vier aufeinander folgende Peristaltikwellen unmittelbar nach der Anderung ohne bleibende Verkleinerung der Zeitintervalle.

Pharmakologisch war die isometrisch registrierte Peristaltikfrequenz durch Barium Chlorid zu beeinflussen. Um die Unterscheidung von einfachen Kontraktionen des Darmes gegenüber der Peristaltik deutlicher zu machen wurde eine Simultanregistrierung der Längskontraktion und der isometrischen registrierten Druckausschläge durch gleichzeitigen Anschluss des stomachalen Darmendes an einen schwedischen Hebel vorgenommen. Es zeigte sich dass Barium Chlorid bei einer Konzentration von 0,001/pro mill ohne Füllungsreiz eine Füllungsreiz eine Peristaltik auslösen kann. Bei zunehmender Konzentration wird zunächst die kontraktile Erregbarkeit des Darmes gesteigert ohne vermehrte Peristaltik. Aber in einem Konzentrationsbereich von 0,01 bis 0,1/pro mill nimmt die Peristaltik regelmässig zu und endet bei etwas wechselender Konzentration knapp über 0,1/pro mill in einem Krampfzustand welcher mit Tonuszunahme einhergeht. Bei Auftragen den Frequenz gegen den Logarithmus der Barium Konzentration ergibt sich eine annähernd lineare Abhängigheit deren Steilheit vom Füllungsdruck abhängt.

Mit der Methode können auch die entwickelten Druckwerte des Darmes recht genau gemessen werden. Die höchsten peristaltischen Druckwerte betrugen 42 cm Wasser, und durchschnittlich 30 bis 40 cm Wasser, Werte die 20 bis 30 cm unterhalb den in vivo beobachteten Drucken liegen. Darmtonika wie Histamin und Acetylcholin erzeugten überraschenderweise relativ geringe Drucke, von höchstens 4 cm Wasser, doch meistens hur 2 bis 3 cm. Jedoch erzeugen diese eine starke Längskontraktion in einem Konzentrationsbereich von $10^{-9}$ bis $10^{-6,6}$ Histamin und Acetylcholin. Die Drucke bei isometrischer Tätigkeit konnten auch nicht über längere Zeit gehalten werder.

Der Hauptvorteil der Methode liegt in der Möglichheit einer Registrierung der Peristaltik in natürlicher Frequenz und der Messung der entwickelten Drucke und in der kleineren Abgrenzung der peristaltischen Wellen.

BIBLIOGRAPHIE


1. Straub und Viaud: Studien über Darmmotilität I
Naunyn-Schmiedeberg Arch. für exper. Pathol. & Pharmakol. 169: 1, 1933

2. Braam-Houckgeest: Pflüger's Archiv 1872, 3-7

Cyon: Methodik der Physiologie: Experimente und Vivisektionen Giessen, St. Petersburg, 1876

Nothnagel: Virchow's Archiv f. path. Anat. & Physiol. Bd. 79, 1882

K. Jakobj: Naunyn-Schmiedeberg's Archiv f. Exper. Pathol. & Pharmakol. 27: 117, 1890

J. Pohl: ibid 34: 87, 1894

Bayliss and Starling: J. of Physiology 24: 99, 1899

3. W. B. Youmans, H. E. Haney, H. B. Rush, and W. Zavin: Observations and moving picture studies of the motility of the human small intestine. Am. J. Digest. Dis. 8: 60-62, 1941 citiert in
W. B. Youmans: Nervous and Neurohumoral Regulation of Intestinal Motility, Interscience Publishers, New York. 1949

4. Katsch und Borchers: Z.für experimentelle Pathologie und Therapie 12: 225, 1913

5. Barcroft and Robinson: J. of Physiology 67: 211, 1929

6. Cannon: The movements of the intestine studied by means of the Roentgen rays. Amer. J. of Physiology 5: 257, 1902

7. W. C. Alvarez: Peristaltic rush in the rabbit. Amer. J. Physiol. 69: 211, 1924

8. R. Magnus: Versuche am überlebenden Darm von Säugetieren, Pflüger's Archiv für die gesamte Physiologie 102: 123, 1904

9. Uhlmann und Abelin: Beiträge zum Opiumproblem. Zeitschrift für experim. Pathol. & Therap. 21: 58, 1920

10. Siaulis und Sollmann: Amer. J. of Physiol. 81: 579, 606, 1927

11. W. C. Alvarez: The Myenteric Reflex, Amer. J. of Physiol. 11: 211 69: 229, 1924

12. Legros und Onimus: J. de l'anatomie et de la physilogie 6: 37, 1869

13. Bayliss and Starling: J. of Physiol. 24: 99, 1899
26: 107, 1900
27: 25, 1901

14. Gruber and de Note: Effect of different sizes balloons inserted in the gut and changes in pressure within them upon the activity of the small intestine. Amer. J. of Physiol. 11: 564, 1935

Chapman and Palazzo: Multiple Balloon Kymograph recording of intestinal motility in man. J. Clin. Investigations 28: 1517, 1949

C. F. Code, H. C. Hightower, C. G. Morlock: Motility of the Alimentary Canal in man. Amer. J. Med. 13: 328, 1952

15. Plant and Miller: Effects of Morphine and some other Opium Alkaloids on muscular activity of the alimentary canal. J. Pharmacol, and Exper. Ther. 27: 361, 1926

H. Krueger: Effects of morphine and its derivatives on intestinal movements I. ibid. 5-: 254-276, 1933

Gruber and Brundage: Comparative study of Morphine and Dilaudid on the intact small intestine of the dog. ibid. 53: 120, 1934

16. Krueger, Lampe, Reid: Contributions to analysis of intestinal records. J. Pharmacology and Exper. Therapeutics 56: 327-340, 1936

17. Krueger: ibid. 51: 440, 1933

18. H. Krueger: Federation Proceedings 5: 58, 1946

19. Trendelenburg: Physiologische und pharmakologische Versuche über Dünndarmperistaltik. Naunyn-Schmiedeberg's Archiv für experimentelle Pathol. und Pharmakologie 81: 55, 1917

20. Gayda: Beiträge zur Physiologie des überlebenden Dünndarms von Säugetieren Pflüger's Archiv 151: 407, 1913

21. Baur: Studien über Dünndarmperistaltik. Naunyn-Schmiedeberg's Archiv für exper. Pathologie und Pharmakologie 100: 95, 1923

22. Straub et al.: Studien über Darmmotilität I-IV ibid. 169, 1, 1933

23. K. H. Krueger: Effects of morphine on the pressures developed by the intestinal musculature. J. of Pharmacology & Exper. Therapeutics 51, 85, 1934

24. W. Wilbrandt und de la Cuadra: Helv. Physiol. et Pharmacolog. Acta 5: 272, 1947

25. Bayo, Wilbrandt, und Lauener: ibid. 6: 876, 1948

26. D. Brodie and H. P. Quigley: Registration of digestive tract intralumen pressures. Methods of medical research 4: 109, 1951

27. Sollmann and Rademaekers: Investigations on saline cathartics. Archives internat. de Pharmacodynamie et Ther. 31: 39, 1926